Lane Medical Library

Aus der Universitätsfrauenklinik zu Kiel
(Direktor: Professor Dr. Robert Schröder.)

Die Wirkung des Follikelhormons auf den Genitalschlauch des infantilen und kastrierten geschlechtsreifen weiblichen Kaninchens.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Heinz Wimhöfer
aus Menden in Westfalen.

Kiel 1931

Buchdruckerei Karl J. Rößler, Kiel, Brunswiker Straße 59.

Aus der Universitätsfrauenklinik zu Kiel
(Direktor: Professor Dr. Robert Schröder.)

Die Wirkung des Follikelhormons auf den Genitalschlauch des infantilen und kastrierten geschlechtsreifen weiblichen Kaninchens.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Heinz Wimhöfer
aus Menden in Westfalen.

Kiel 1931

Buchdruckerei Karl J. Rößler, Kiel, Brunswiker Straße 59.

Meinen lieben Eltern.

Nr. 29
Rektoratsjahr 1931/32.
Referent: Prof. Dr. Schröder
Zum Druck genehmigt:
Prof. Dr. Rominger
z. Zt. Dekan.

Die Wirkung des Follikelhormons auf den Genitalschlauch des infantilen und kastrierten geschlechtsreifen weiblichen Kaninchens.

In den letzten Jahren haben die Forschungsergebnisse über die hormonalen Beziehungen gewisser Organe untereinander und über die dadurch bedingten physiologischen wie pathologischen Lebensäußerungen ständig zugenommen. Gleichzeitig ist man mehr und mehr zu der Erkenntnis gekommen, daß es Drüsen mit innerer Sekretion gibt, die nicht nur eine wirksame Substanz bilden. Man fand z. B. für den Hypophysenvorderlappen, daß die am Tier experimentell hervorgerufenen Erscheinungen nicht der Ausdruck für die Wirkung nur eines Hormons sein konnten, sondern daß für diese Drüse die Bildung mehrerer solcher Stoffe angenommen werden mußte, wenn man für die volle Wirkung von Extrakten oder Transplantaten des Hypophysenvorderlappens eine ausreichende Erklärung suchte. Auch für das den Genitalzyklus dirigierende Ovarium wurden die Argumente immer stärker, daß nicht nur ein einziges „Sexualhormon" alle diejenigen Erscheinungen bedingt, die wir im Verlauf eines uterinen Zyklus zu sehen gewohnt sind.

Die Wirkungen, deren eine Drüse mit innerer Sekretion fähig ist, erkennen wir am besten an den Erscheinungen, die nach ihrem Ausfall auftreten, das hieße auf das Ovarium bezogen, nach der Kastration. Bei der Frau sind uns diese „Ausfallserscheinungen" im weitesten Sinne des Wortes bekannt. Wollen wir die lokalen Veränderungen am Genitalapparat studieren, so geschieht das am besten durch Exstirpation beider Ovarien eines geschlechtsreifen Säugetiers. Nach operativer Entfernung der Ovarien schrumpft der Genitalschlauch, seine Funktion erlischt vollständig, und die Beckenorgane werden mit Fettmassen mehr und mehr umhüllt. Das Sinnfälligste ist dabei das Erlöschen der zyklischen Funktionen der Uterusschleimhaut. Für die Erhaltung und Inganghaltung der Funktionen des Genitalschlauches muß also ein funktionstüchtiges Ovarium vorhanden sein, das heißt, es muß in diesem Ovarium zum mindesten ein Stoff (Hormon) gebildet werden, der auf dem Wege über die innere Sekretion in die Blutbahn gelangt, am Genitalschlauch angreift und dauernd seine Wirkung entfaltet. Wollte man diesen Stoff oder auch diese Stoffe erfassen, so mußte man von ihnen die völlige Wiederherstellung der Funktionen des Genitalschlauches beim kastrierten Tier verlangen. Unter diesem Gesichtspunkt hatten um die Jahrhundertwende die Forschungen nach dem Ursprungsgebiet und der Auswirkungsstätte des oder der ovariellen Hormone in den Arbeiten Knauers,

Bucuras, Ancels und anderer Autoren, vor allem aber in den Veröffentlichungen Fränkels ihren Ausgang genommen. Einen vorläufigen Abschluß des gesamten Fragenkomplexes brachten die Arbeiten Fellners und Herrmanns. 1915 veröffentlichte Fellner seine mit Hilfe von Alkohol-Aetherextrakten aus Plazenten einerseits und Ovarien mit Corpora lutea andererseits erzielten Ergebnisse. Sie bestanden in auffälliger Dickenzunahme des Uterus, in zahlreicher Drüsenanhäufung in der Uterusschleimhaut und einer ständigen, oft recht hochgradigen Hyperämie des Genitalschlauches. Die Extrakte aus nicht corpus-luteum-haltigen Ovarien zeitigten negative Resultate. Unter Zugrundelegung der Jscovesco'schen Arbeit, der sich gemäß seiner Auffassung, daß die wirksame Substanz an die Lipoide gebunden sei, zum ersten Male flüchtiger Lösungsmittel zur Extraktion bediente, kam Herrmann (1915) unter Abspaltung von Phosphatiden, Cholesterin und Cholesterinestern zu einem Cholesterinderivat, das als Endprodukt der Fraktionierung die wirksame Ovarialsubstanz enthielt. Mit diesem aus Corpora lutea und Plazenta isolierten Reizstoff erzielte er einen „mächtigen, entwicklungsfördernden Einfluß auf das gesamte Genitale und die Brustdrüse".

Heute wissen wir, daß in den damaligen Extrakten mehrere Hormone enthalten waren, vor allem im Plazenta-Extrakt auch das sogenannte Vorderlappenhormon, denn Herrmann beschreibt auch eine Wirkung auf die Ovarien.

Erst ein neues Testobjekt (Allen, Doisy, Ralls) brachte die Untersuchungen über die Ursprungsstätte und Reindarstellung „des" Sexualhormons zu einem raschen Abschluß. Die vorgenannten Untersucher zeigten nämlich, daß das Hormon nicht nur, wie man schon wußte, die Scheidenschleimhaut einiger Nager verändert, sondern auch das von der Scheide abgesonderte Sekret einen typischen, vom Ovarium abhängigen Zyklus aufweist. Mit Hilfe dieses einfachen Testes kam Zondek dann auf Grund langwieriger Implantationsversuche der verschiedensten Organe und Teile des Follikels und Corpus luteum zu dem Ergebnis, daß als Bildungsstätte des Hormons die Thekazellen des Follikels und des in Funktion befindlichen Corpus luteum anzusehen sind. Aus den Differenzen, die sich zwischen Quantität an Lipoidgehalt und qualitativer hormonaler Wirkung am Testobjekt ergaben, kam er über die Vermutung, daß die Lipoide nur das Lösungsmittel für das Hormon seien, 1925 zur Darstellung des wirksamen Prinzips in wasserlöslicher Form. Als Hauptfunktion, und in dieser Wirkung von allen Autoren bestätigt, müssen wir neben der allgemeinen Reizwirkung auf das Wachstum des Genitales das Follikelhormon als auslösende Ursache des Proliferationsstadiums betrachten, ihm dessen Aufbau und Vollendung zuschreiben.

Trotz all dieser Forschungsergebnisse war es der Folgezeit vorbehalten, zu beweisen, daß der nachstehende, von Zondek geprägte Satz nicht zu Recht bestand: „Wenn man versucht hat, aus ver-

schiedenen Teilen des Ovariums verschiedenartig wirksame Substanzen herzustellen, so ist das nicht der richtige Weg gewesen. Es gibt nur ein Ovarialhormon, nur eine wirksame Ovarialsubstanz!" Betrachten wir den normalen mensuellen Zyklus der geschlechtsreifen Frau. Mit automatischer Genauigkeit hält er nach den grundlegenden Untersuchungen R. Schröders die Beziehungen zwischen einerseits den ovariellen Vorgängen, Follikelreifung und Corpus-luteum-Bildung, andererseits dem zyklischen Aufbau der Uterusschleimhaut, Proliferations- und Sekretionsstadium in peinlichster Gesetzmäßigkeit inne. Mit der Follikelreife setzt das Proliferationsstadium ein und findet im Augenblick des Eiaustrittes seine höchste physiologische Vollendung. Das Corpus luteum entsteht, und zugleich beginnt mit seiner Entwicklung das Sekretionsstadium. Aber immer bedeutet dann Corpus luteum-Atresie das Ende des Sekretionsstadiums und im Gefolge Schleimhautzerfall und Abbau. Mit Hilfe der verbliebenen Funktionalis wird dann im neuen Zyklus mit neuer Follikelreifung und Corpus luteum-Entwicklung ein neues Eibett geschaffen. So drängte sich schon bei dem physiologischen Zyklusablauf die Frage nach den beiden, die grundverschiedenen Phasen des Schleimhautaufbaues beherrschenden Hormonen auf. Sie fordert aber vor allem eine Erklärung bei der Abweichung vom physiologischen Vorgang in der speziellen Form jenes pathologischen Geschehens, das von R. Schröder als „Metropathia haemorrhagica" (= glanduläre Hyperplasie des Endometriums bei persistierenden reifen Follikeln) beschrieben wurde. Eine ins Pathologische gesteigerte, durch verstärkte und über das normale Zeitmaß hinausgehende Follikelwirkung bedingte Schleimhautproliferation weist mit unzweifelhafter Sicherheit auf das in diesem Fall fehlende Corpus luteum! Es fehlt dem Organismus jene Reizwirkung, die physiologischer Weise die proliferierte Schleimhaut in das Sekretionsstadium überführt und so die eigentliche Entwicklung der praegraviden Phase verursacht. Auch im Tierexperiment erreichte man durch dauernde Zufuhr des Follikelhormons eine Dauerbrunst, die in Beziehung zum Ovarium höchster Follikelblüte, zur Uterusschleimhaut „dem Uebergang zur praegraviden Phase" entspricht. Ein eigentliches Sekretionsstadium, wie wir es heute mit dem Hormon des Corpus luteum in jedem Falle erzielen können, konnte man aber bei noch so verschiedener Dosierung des Follikelhormons nicht erzeugen. Nachdem man also anfänglich immer geglaubt hatte, nunmehr in dem den Uterus und seine Schleimhaut zum Wachsen bringenden Hormon diejenige Substanz gefunden zu haben, in deren Abhängigkeit die ganzen zyklischen Funktionen des Genitalschlauches abliefen, stand man jetzt vor der Tatsache, daß dieses Hormon die vollen Funktionen des Ovariums keineswegs ersetzen konnte. Und zwar war es die Corpus luteum-Phase und die hormonal bedingten Wirkungen des Ovars in der Frühschwangerschaft, die mit dem bisher bekannten Sexualhormon, dem Follikelhormon, nicht zu erreichen waren. Aber auch die Vorgänge im Ovarium, die sich jenseits des Follikelsprungs und der Proliferation der Uterus-

schleimhaut, des Oestrus, der Brunst abspielen, deuten eigentlich direkt auf ein zweites, nunmehr wirksam werdendes Hormon hin. Das Bestechendste bei der Untersuchung der jetzt freigewordenen Eihöhle im Ovarium drängt sich dem Untersucher in der mächtigen Hypertrophie der Granulosazellen im werdenden Corpus luteum auf. Im Gegensatz zum mikroskopischen Bild während des Proliferationsstadiums bilden letztere den Hauptbestandteil des sich nunmehr zum Corpus luteum umwandelnden Follikels mit seiner charakteristischen Thekazellschicht. An der Analyse der Wirkungen dieser beiden, der Theka- und der Granulosazellschicht, war schon während der Forschung nach dem Follikelhormon der Hebel angesetzt worden. Wie erwähnt, stellte Zondek auf Grund seiner Implantationsversuche fest, daß die Thekazellen das Follikelhormon bilden und das fertige Produkt liefern, während die isolierte Granulosazellschicht, was uns nach den oben angestellten Erörterungen nicht sehr verwundern kann, bei ihrer Implantation auf die Brunstauslösung und das dafür als Test benutzte Schollenstadium im Vaginalausstrich ein negatives Ergebnis zeitigten. So kommt er selbst am Schluß der Untersuchungen zu einer für sich nicht befriedigenden Lösung der Bedeutung der Granulosazellen.

Ein klärender Lichtstrahl fiel auf alle Hypothesen und Vermutungen, als Corner und Allen (New-York) über einen Extrakt aus Schweine-Corpora-lutea berichteten, mit dem es ihnen gelungen war, die Schwangerschaft von kastrierten, frühschwangeren Kaninchen zu erhalten und die Deziduabildung, die nach Exstirpation der Ovarien immer sistiert, weiterzufördern. Die Angaben der beiden Autoren fanden sehr bald volle Bestätigung durch C. Clauberg, der außerdem zeigte, daß dieses Hormon auf eine proliferierte Uterusschleimhaut im Sinne der praegraviden Umwandlung wirkte, ohne daß vorher Corpora lutea im Ovarium bestanden hätten. Von Clauberg wurde dann auch die Wirksamkeit dieses Hormons im Anschluß an den durch Follikelhormon künstlich geschaffenen Oestrus bei der kastrierten Maus gezeigt und dabei auf Veränderungen in der Uterus- und Vaginalschleimhaut dieses Tieres hingewiesen, die den normalen, bis dahin nicht erforschten Veränderungen zur Zeit der ersten 5 Tage der Schwangerschaft entsprachen.

Bevor ich auf die im Anschluß an die Arbeiten Claubergs mir gestellten Fragen eingehe, sollen noch kurz die Fehlerquellen Erörterung finden, die zu der bis in die letzte Zeit behaupteten Ansicht von der Einheit des den Genitalzyklus dirigierenden Hormons geführt haben. Einmal hatte der von Allen und Doisy eingeführte Testnachweis des Follikelhormons durch Prüfung des Scheidenabstrichs auf Schollen zur Folge, daß als Versuchstiere hauptsächlich Mäuse und Ratten Verwendung fanden. Diese Tiere haben aber innerhalb des Zyklus eine bedeutend abgekürzte, rudimentär entwickelte Sekretionsphase, sodaß die Proliferationsphase unter der Reizwirkung des Follikels stark praedominiert. Andererseits beschränkte man sich darauf, die Extraktwirkung aus dem Vaginalsekret zu erschließen.

Diese Untersuchungen konnten aber keineswegs genauen, vollständigen Einblick in die aktiven Veränderungen des Genitalschlauches geben, denn das, was wir als Schollenstadium sehen und Oestrus nennen, bedeutet, wie schon gesagt, den Höhepunkt des Proliferationsstadiums — sonst nichts. Ueberdies ist bei den Arbeiten, die vor diesem Zeitpunkt erschienen, von vornherein die Suche nach nur einem Sexualhormon und seiner Wirkung in den Vordergrund gerückt gewesen, da man ja eben angefangen hatte, die komplizierten Vorgänge des Zyklus völlig zu erkennen. Hatte man zudem mit den damals bekannten Extraktionsmethoden überhaupt die Möglichkeit, einen Follikelextrakt ohne Corpus-luteum-Hormon oder umgekehrt darzustellen? Nach den Ergebnissen tierexperimenteller Art wohl kaum. Interessant ist in dieser Beziehung die von Herrmann (1915) anläßlich der Besprechung der von Fellner erzielten ungleichen Wirkung wässeriger Extrakte vertretene Ansicht, daß der Reizstoff unlöslich ist, „und es vermutlich nur von der Menge der mit anderen Körpern mitgerissenen wirksamen Substanzen abhing, ob der Extrakt Wirkung zeigte oder nicht". Aus den Untersuchungen Claubergs geht weiter hervor, daß der Organismus aus einem beide Hormone enthaltenden Extrakt stets zunächst das Follikelhormon zum proliferativen Aufbau herausgreift, um erst im Gefolge das ihm dargebotene Hormon des Corpus luteum zur praegraviden Umwandlung der proliferierten Schleimhaut zu verwenden. Zieht man diese Tatsache mit in Betracht, so kann man sich leicht eine Vorstellung machen, wie verschiedener Art die mit den damaligen Extrakten erzielten Resultate, je nach dem Gehalt an Follikel- und Corpus luteum-Hormon sein mußten. Aus der Fülle der an der hiesigen Klinik angestellten Untersuchungen wissen wir heute, daß diese Extrakte beide Hormone — hauptsächlich aber das dadurch praedominierende Follikelhormon — enthalten haben.

Die grundverschiedene Wirkungsweise der beiden nunmehr bekannten Hormone war in den letzten Arbeiten genügend geklärt worden. Nun hieß es, als Grundlage für eine eventuelle Substitutionstherapie am weiblichen Organismus zunächst einmal im Tierexperiment diejenige Dosierung zu erforschen, die den physiologischen Verhältnissen am besten gerecht würde. Sind nämlich diese beiden, das Follikelhormon und das „Luteohormon", wie Clauberg letzteres nennt, diejenigen Substanzen innerer Sekretion des Ovariums, deren Ausfall nach der Kastration die auftretenden Folgeerscheinungen am Genitalschlauch bedingen, so müßte sich mit ihnen in geeigneter Kombination ein vollständiger Genitalzyklus, im besonderen Uterusschleimhautzyklus am kastrierten Tier wiederherstellen lassen. Diese Frage fand durch Clauberg an der hiesigen Klinik an Hand zahlreicher Tierexperimente sowohl am infantilen wie geschlechtsreifen kastrierten Versuchstier, dem Kaninchen, ihre volle Bestätigung. Eine der Vorbedingungen war die Erreichung eines normalen physiologischen Proliferationsaufbaues der Schleimhaut mit gleichzeitiger Nachprüfung im Sinne der Frage: Bei welchen Follikelhormongaben ist

die untere und obere Grenze der Dosierungsmöglichkeit am Kaninchen gegeben? Welche physiologischen Vorgänge spielen sich in diesem Intervall ab, und welche Erscheinungen treten beim Ueberschreiten dieser, dem normalen Aufbau entsprechenden Hormongaben auf? Kurz die Frage: was kann man im physiologischen Zyklusaufbau mit dem Follikelhormon erreichen, und was nicht?

Ueber die Wirkung des Follikelhormons am Kaninchenuterus war bereits von mehreren Autoren gearbeitet worden. Die exakteste Fragestellung hatte dabei L a q u e u r aufgeworfen, indem er nach der minimalsten Dosis für das infantile Kaninchen forschte, die ein Wachstum des Uterus in kürzester Zeit bewirkte. Er fand, daß bereits mit 5×5 M. E. (in 5 Tagen also 25 M. E.) ein deutliches Wachstum zu erzielen sei. Von keinem der Autoren war jedoch die Frage nach derjenigen Dosis und Applikationsweise des Follikelhormons aufgeworfen worden, die geeignet wäre, innerhalb kürzester Zeit normale Funktionszustände artifiziell herbeizuführen. Erst wenn diese Dosis und diese Applikationsweise gefunden waren, würde man für dieses Tier wissen, wie ein normaler vorzeitiger Aufbau des Genitalschlauches zu erzielen sei. Hatte L a q u e u r eine minimalste Wirkungsdosis von 5×5 M. E. für das infantile Tier gefunden, so wußte man andererseits, daß es bei ganz hohen Follikelhormondosen über ein bestimmtes Wachstum nicht hinausging, also keineswegs ein „Riesenorgan" zu erzielen sei. Irgendwo zwischen diesen minimalen und maximalen Dosierungen mußte die normale physiologische Dosis liegen. Während der Mensch Hunderte bis Tausende von M E. Follikelhormon im Urin ausscheidet und andererseits mit 1 M. E. bei der Maus der Oestrus zu erzielen ist, mußte angenommen werden, daß der Körper beziehungsweise das Ovarium verschiedener Tiere mit verschiedenen Follikelhormonmengen arbeitet, die eben für das betreffende Tier physiologisch sind. Bei der Maus findet sich das so überaus deutliche und sehr einfach erkennbare Schollenstadium in der Scheide, das uns die Wirkung des Follikelhormons bei diesem Tier anzeigt, denn durch die einfache Methode des Scheidenabstriches können wir im Moment des ersten Auftretens der Schollen rückschließen, daß nunmehr ein normales Wachstum des Uterus und der Scheide mit ihren Schleimhäuten am infantilen oder kastrierten Tier eingetreten ist, daß also der physiologische Aufbau damit erreicht ist. Anders beim Kaninchen; hier haben wir keine so einfache Methode der Orientierung über den Funktionszustand in Uterus und Scheide. Das Testobjekt konnte hier also nicht in einem einfachen Sekretabstrich gesucht werden, sondern es mußte der normale Aufbau außer an den makroskopischen Veränderungen an den histologischen Bildern studiert werden, und zwar hauptsächlich an dem hochdifferenzierten Gewebe der Uterusschleimhaut. Daraus ergaben sich für uns die beiden Hauptfragen:

1) Mit welcher Follikelhormonmenge und in welcher geeigneten Applikationsweise ist in kürzester Zeit aus dem Uterus eines völlig infantilen Kaninchens ein solcher zu schaffen, der dem Uterus des geschlechtsreifen Tieres gleicht?

2) Wie läßt sich aus dem völlig atrophischen Uterus eines kastrierten geschlechtsreifen Kaninchens innerhalb kürzester Zeit mit dem Follikelhormon ein Uterus entsprechend demjenigen vor der Kastration wieder aufbauen?

Als Vergleichsobjekt und Ziel der Behandlung galt uns ein Tier zur Zeit der ersten Brunst, dessen Ovarien also jetzt reif und damit funktionsfähig geworden sind, das heißt reife Follikel produzieren. Zu diesem Zweck haben wir selbst Tiere großgezogen und zur Zeit der ersten Brunst getötet. Makroskopisch zeigen die Ovarien, wie zu erwarten, reife Follikel. In der Uterusschleimhaut finden wir den Höhepunkt der weiter unten zu beschreibenden Proliferationsphase. Zur Beantwortung unserer ersten obigen Frage fanden nur Tiere unter 600 g Verwendung, da wir nur unter diesen Umständen ein vollkommen unbeeinflußtes Ovarium ohne jegliche Funktion mit aller Sicherheit annehmen können. In der Literatur schwankt das Gewicht der infantilen Versuchstiere bis 1600 g. Abgesehen von der dadurch bedingten Ungleichheit des Versuchsmaterials bestehen gegen die Verwendung der schon zum Teil an der Grenze der Geschlechtsreife stehenden Tiere weitere Bedenken. Man kann bei ihnen schon physiologischer Weise frühgereifte Follikel im Ovarium finden, die die ganze Untersuchung hinfällig machen. In einem solch fortgeschrittenen Stadium der Entwicklung des Gesamtorganismus, also auch der Ovarien, würde ein diesem Entwicklungszustand entsprechend bereits eingetretenes Uterus- (Muskulatur-, Schleimhaut-) Wachstum falsche Wirkungen des Hormons vortäuschen können. Es würde also bei ungleichem Ausgangsmaterial die Einsicht in das durch Hormon-t behandlung erzielte Wachstumsplus fehlen, da wir es nich retrospektiv von einem beginnenden physiologischen Wachstum der Schleimhaut trennen können. All diese Bedenken fallen beim Kaninchen unter 600 g vollkommen aus. Die Ovarien sind hier in jedem Fall fast unscheinbar klein, stets blaß und spindelig. Sie haben eine glatte Oberfläche. Die mikroskopische Untersuchung zeigt uns nur Primordialfollikel. Der zugehörige Uterus ist ebenfalls klein und blaß und infolgedessen oft schwer auffindbar. Histologisch besteht er aus einer niederen Schleimhaut- und Muskulaturschicht mit undifferenziertem Gewebe und kleinen unreifen Kernen.

Um diesen Uterus in ein funktionsfähiges Stadium zu bringen, haben wir die verschiedensten Dosen angewandt. Das Hormon wurde stets subcutan und einmal am Tag gespritzt. Es fand in allen Fällen das Progynon der Firma Scheering-Kahlbaum Verwendung, das sich uns als reines Proliferationshormon erwiesen hat. Die Anzahl der infantilen Versuchstiere beträgt ca. 80. Da wir aber während der laufenden Versuche des öfteren Uterusstücke zur Kontrolle über den vor sich gehenden Aufbauprozeß exstirpierten, ist die wirkliche Anzahl der angestellten Versuche bei weitem höher. — Wir haben von 5 M. E. an aufwärts bis zu 25 M. E. systematisch alle Dosierungen ausprobiert. Weiterhin wurden einmal steigende, dann aber auch

steigende und anschließend fallende Hormonmengen von 3-50 M. E. injiziert. Aus all diesen Versuchen ergab sich, daß 10 M. E. täglich, und zwar 8 Tage lang, injiziert (im ganzen also 80 M. E.) die geeignetste Dosis ist, mit der wir stets ein gutes Wachstum erzielten. Mit keiner der darüber hinaus gehenden Dosen konnten wir bessere Resultate erreichen. Makroskopisch sieht man einen stark hyperämischen, um das Vielfache gewachsenen Uterus. Histologisch finden wir neben einer verdickten Muskelschicht, eine vor allem ins Auge fallende, stark proliferierte, hochdifferenzierte Schleimhaut. Sie zeigt ein locker aufgebautes, gegenüber dem Ausgangsmaterial 7—8fach verdicktes Gewebe, dessen Kerne spindelig sind, und nun deutlich wie auch in der Muskulatur die Zeichen der Reife tragen. Eine etwas stärkere Verdichtung und Kerndrängelung finden wir in der Gegend der antimesometralen Falten. An eben diesen Stellen zeigen sich auch kleinere Drüsen, die wir sonst nur am Schleimhautrande finden und durch größere oder kleinere Einsenkungen charakterisiert sind. Im ganzen entsteht das Bild geordneter Proliferation, wie wir es bei dem Vergleichsobjekt, dem Uterus zur Zeit der ersten Brunst, zu sehen gewohnt sind. Verfolgt man dieses Funktionsstadium der Proliferationsphase in seiner Entwicklung, so sieht man, daß sich auch der Aufbau sehr gut differenzieren läßt. Wir finden im mikroskopischen Uebersichtsbild im ersten Drittel vor allem ein starkes Wachstum der Schleimhaut, die Kerne stehen dicht gedrängt. In der Folge wirkt sich der Proliferationsreiz vor allem in der Muskulatur aus und erzeugt hier eine starke Vermehrung der zelligen Elemente. Im letzten Drittel findet dann neben weiterem Wachstum eine allgemeine Auflockerung und Entfaltung des Gewebes statt, die sich ganz besonders in der Schleimhautschicht auswirkt. Zum Beweis, daß wir es bei den beschriebenen Vorgängen wirklich mit einer Hyperplasie der Zellelemente zu tun haben, seien die in den einzelnen Stadien durch Auszählung ihrer Kerne angetroffenen Zellagen in Durchschnittszahlen wiedergegeben. Die Angaben beschränken sich der Einfachheit halber auf die Auszählungsergebnisse der Längs- und Ringmuskulatur. Der Uterus besteht aus einer Ring- und einer Längsmuskulaturschicht. Im Querschnitt erscheinen die Kerne der Muskelfasern der Ringmuskulatur als lange Spindeln, die der Längsmuskulatur als kleine runde Kerne. Die Muskulatur des Uterus ist an verschiedenen Stellen verschieden dick, am dicksten in der Gegend des Eintritts der Gefäße, also am Mesometrium. Regelmäßige, gleichbleibende anatomische Verhältnisse ohne größere individuelle Unterschiede finden wir an den genau dem Mesometriumansatz gegenüberliegenden (antimesometralen) Muskelpartien. An dieser Stelle lassen sich also Vergleiche über Dicke und Dickenzunahme der Muskulatur am besten vornehmen. Um Fehlerquellen auszuschalten, haben wir uns bei der Beurteilung der Dicke der Muskulatur, also bei mikroskopischer Auszählung der Zellelemente, gleichbleibend an diese eine antimesometrale Muskelpartie gehalten. Im Kontrolluterus des infantilen Tieres fanden wir durchschnittlich in der Ringmuskulatur 2—3, in der Längsmuskulatur 4—6 Zellagen.

In den weiteren Stadien ändert sich das Bild folgendermaßen:

	Ringmuskulatur	Längsmuskulatur
nach 4 × 10 M. E.	10 — 12	7 — 10
„ 6 × 10 „ „	14 — 17	11 — 13
„ 8 × 10 „ „	22 — 25	17 — 20.

Diese Zahlen beweisen eindeutig die durch den Wachstumsreiz des Hormons bedingte Zellvermehrung. Wir haben in den weiteren Versuchen auch mehr den wirklichen Verhältnissen entsprechende Dosierungen gewählt. Muß man sich doch im Zyklusablauf die Wirkung des Hormons so vorstellen, daß der Höhepunkt seiner Ausschwemmung und Wirkung nur allmählich mit der Follikelreife erreicht wird und mit der Bildung des Corpus luteum in schnellerem Tempo wieder abklingt. Der Hormonspiegel muß also zu den verschiedenen Zeiten des Zyklus sehr wechselnd sein. So haben wir nur steigende, dann aber auch steigende und späterhin fallende Dosen von 3 — 50 M. E. angewandt. Es mag die Feststellung genügen, daß in keinem Fall bessere Ergebnisse als mit 8 × 10 M. E. erzielt wurden. Zusammen mit der Tatsache der komplizierteren Verhältnisse dürfte eine andere Methode der Anwendung daher wohl keine Bedeutung, wenigstens bei artifizieller Zykluserzeugung, besitzen. Vor allem sei aber erwähnt, daß es auch bei irgend einer anderen Dosierung in keinem Falle zu einer praegraviden Umwandlung der proliferierten Schleimhaut kam.

Hinsichtlich der Kontrolle des Zellwachstums unter der Follikelhormonwirkung, also Zellzunahme und Zellvergrößerung, haben wir auch Auszählungen der Muskelkerne in ihrer Verteilung auf die Flächeneinheit vorgenommen. Dabei fanden sich auf dem Quadratmillimeter verteilt:

beim unbehandelten inf. Kaninchen
unter 600 g: Ringmusk. 19.; Längsmusk. 25.

Beim behandelten inf. Kaninchen

		R. M.	L. M.
Durchschnittswerte!	mit 4 × 10 M. E.	11	17
	„ 6 × 10 „	„ 9	„ 17
	„ 8 × 10 „	„ 11	„ 17
	„ 20 × 10 „	„ 9	„ 16.

Was wird nun aus den beschriebenen Wachstums- und Proliferationsvorgängen, wenn man die Hormonzufuhr plötzlich absetzt? Ebenso charakteristisch und eklatant, wie die aufbauende Wirkung des Hormons ist, zeigt sich bei seinem Ausfall in den rasch beginnenden Schrumpfungsvorgängen und der Atrophie des Uterusgewebes sein Fehlen. Schon nach wenigen Tagen ist das Gewebe makroskopisch anaemisch, blaß und hat seinen Turgor eingebüßt; auch histologisch finden wir es, voran wieder die Schleimhaut, in voller Rückbildung. Resorptionsvorgänge schließen sich rasch an, und

in 6-7 Tagen ist im großen und ganzen ein dem Ausgangsstadium ähnlicher Zustand wieder erreicht. Eine Speicherung des dem Organismus zugeführten Follikelhormons kommt nach den angestellten Versuchen nicht vor. Vielmehr muß, um den Uterus in funktionsfähigem Zustand und seinem Turgor zu erhalten, eine stete Wirkung und Ausschwemmung des Hormons angenommen werden, als dessen immer neugebildete Ursprungsstätte ja die reifenden und reifen Follikel und das werdende Corpus luteum erkannt ist.

Zuletzt nun die Frage nach den Wirkungen übermäßig hoher und verlängerter Dosierung. Zu diesem Zweck haben wir Tieren 20 Tage lang je 10 M. E. injiziert, des weiteren Versuche mit täglich 25 M. E. gemacht. Eine dritte Versuchsreihe wurde mit steigenden Dosen von 3-50 M. E. auf längere Zeit behandelt. Daß bei verlängerter Hormonzufuhr das Wachstumsplus nicht im geringsten mit dem Mehr an zugeführtem Hormon Schritt hält, beweist uns die Auszählung der Muskelzellen nach Gaben von 20×10 M. E., die in der Ringmuskulatur 29-31, in der Längsmuskulatur 22-25 Zellen ergibt, also eine verhältnismäßig sehr geringe Zunahme, die aber auch nicht einmal immer vorhanden ist. Diese Tatsache ließ sich ebenso an Hand der anderen durch überhohe Dosierungen gewonnenen Präparate zahlenmäßig belegen. Etwas anderes aber lenkt bei dieser Behandlungsart unsere Aufmerksamkeit auf sich. Makroskopisch ist der Uterus etwas derber geworden und macht den Eindruck eines weniger gut durchbluteten Organs. Im mikroskopischen Bild hat die im letzten Stadium des Aufbaues eingetretene Auflockerung und Aufhellung des Schleimhautgewebes einer starken Verdichtung und Kernvermehrung Platz gemacht. An dieser Zellvermehrung beteiligt sich in besonderem Maße die Bindegewebsubsstanz. Am deutlichsten tritt diese pathologische Hyperplasie in der Gegend der antimesometralen Falten und gegen das Uteruslumen zu, vor allem am Schleimhautrande unter dem Oberflächenepithel hervor. Das Bild des auf den ersten Blick zweireihig erscheinenden Oberflächenepithels wird durch die in der Epithelschicht entstehende starke Kerndrängelung vorgetäuscht. Die Zellvermehrung war in einzelnen besonders hochgradig veränderten Präparaten von Blutungen in das Gewebe und Schleimhautzerfall begleitet. Solche Stellen mit teilweise auch vermehrter Drüsenbildung fanden sich vor allem subepithelial und in der Gegend der erwähnten antimesometralen Falten. Sie scheinen uns eine Folge einer auf Grundlage der Zellvermehrung basierenden Stauung zu sein. Es ergibt sich also ein stark verändertes pathologisches Bild, dessen Ursache wir in der hyperproliferativen Wirkung allzu großer Follikelhormonmengen suchen müssen. Diese Zustände sind wohl in engsten Zusammenhang mit dem von R. Schröder beschriebenen Krankheitsbild der Metropathia haemorrhagica (glanduläre Hyperplasie) zu bringen, dessen Ursache ja auch auf einem persistierenden hypertrophierenden reifen Follikel und der damit verbundenen verlängerten und vermehrten Bildung des Follikelhormons und seiner Auswirkung auf die proliferierende Schleimhaut beruht.

Der eigentliche Zweck dieser letzten Versuche war aber der Beweis, daß eine verlängerte und vermehrte Follikelhormonmenge nicht imstande ist, die Proliferationsphase in die vom Corpus-luteum-Hormon abhängige Sekretionsphase umzuwandeln.

Damit waren die aufgeworfenen und zu beantwortenden Fragen für den infantilen Kaninchenuterus im großen und ganzen klargestellt. Des weiteren blieb nun noch die Untersuchung des hormonalen Aufbauprozesses und seine Dosierungsmöglichkeit am kastrierten reifen Tier übrig. Als Versuchstiere fanden ausgereifte Kaninchen Verwendung. Um Fehlerquellen auszuschließen, wurden nur Tiere mit einem Mindestgewicht von 2 000 g benutzt, da man bei diesen den Reifungsprozeß als vollendet ansehen kann. Die Exstirpation der Ovarien wurde in Aethernarkose, und zwar von der Seite aus vorgenommen. Mit Hilfe eines kleinen Einschnittes durch die Muskulatur sucht man die Umschlagsstelle des Peritoneums zum Nierenlager zu erreichen. Hier wird die Bauchhöhle eröffnet und das dann leicht auffindbare Ovarium nach sorgfältiger Absetzung der Tube exstirpiert. Die Operation wurde von den Tieren ausnahmslos gut vertragen. Gleichzeitig wurde auf einer Seite ein Stück Uterus als Kontrolle mit entfernt. Vier Wochen nach Exstirpation der Ovarien ist die Kastrationsatrophie des Uterus so weit fortgeschritten, daß keine nennenswerte weitere Rückbildung eintritt. Die fortschreitende Kastrationsatrophie wurde durch Exstirpation von Uterusstücken, die zu verschiedenen Zeiten nach der Kastration in genügend großer Menge gewonnen wurden, in ihren einzelnen Phasen verfolgt. Dieser Zeitpunkt von vier Wochen wurde trotz oft rascher vor sich gehender Rückbildung stets für die nachfolgenden Versuche abgewartet. Als labilster Uterusanteil schrumpft zunächst die Schleimhaut, doch geht dieser Prozeß sekundär auch auf die Muskulatur über. Man findet ein makroskopisch blasses, abgeflachtes, völlig geschrumpftes Organ, das auch histologisch das Bild völliger Atrophie bietet.

Die Versuchsanordnungen blieben in den wesentlichsten Punkten die gleichen wie beim infantilen Tier; handelt es sich doch um im Prinzip völlig gleichartige, ovariell bedingte hormonale Erscheinungen, die in beiden Fällen auf dem Fehlen der Hormonbildungsstätte beruhen — beim infantilen Tier um fehlende Entwicklung, beim kastrierten Tier um Ausfallserscheinungen. Größere Unterschiede ergaben sich in der ganzen Behandlungsweise nicht. Die Zahl der Versuchstiere beläuft sich insgesamt auf 60, jedoch ist auch hier wie bei den infantilen Tieren die Zahl der Versuche durch die während der Experimente gemachten Kontrollexstirpationen wesentlich höher. Auch hier fanden wie beim infantilen Tier neben gleichbleibenden täglich injizierten Hormonmengen von 5-60 M. E. steigende und gleichfalls steigende und fallende Dosen Verwendung. Die Versuche zeitigten jedoch hier bei Mengen von je 10 M. E., 8 Tage lang injiziert, nicht stets die gewünschte gleichmäßige Proliferation. Das mag daran liegen, daß wir beim kastrierten reifen Tier gegenüber dem infantilen, von der Reife

noch weit entfernten Tier insofern andere Bedingungen haben, als das erstere schon mehr oder weniger lange Zeit unter der Vollwirkung ovarieller Follikelsekretion gestanden hat, während das letztere von sexualhormonalen Einflüssen überhaupt noch nicht berührt gewesen ist. Wir sahen hier bei etwas höher liegenden und steigenden Hormongaben günstigere und gleichmäßigere Resultate, insbesondere bei den Tieren, die sich der oberen Gewichtsgrenze von ca. 3 000 g näherten. Die benötigten Hormonmengen scheinen sich also relativ konstant den Gewichtsverhältnissen anzupassen. Die beste Wirkung erreichten wir mit einer Gesamtdosis von ungefähr 100 M. E., und zwar wenn die Injektionen wie immer subcutan an sechs aufeinander folgenden Tagen mit 10, 15, 15, 20, 20, 25 M. E. gemacht wurden. Nach dieser Behandlung fanden wir stets eine voll entwickelte Proliferationsphase, wie wir sie in dem Vergleichsuterus zur Zeit der Follikelreife im normalen reifen Tier sahen. Diese nach den obigen Feststellungen geeignetste Dosis wirkt vollkommen gleichmäßig und unabhängig von der Kastrationsdauer, die bis zu 150 Tagen betrug, auf sämtliche Uteri. Steigende und fallende Hormonmengen ergaben ebenfalls keine günstigeren Resultate. Auch hier wurden nie Veränderungen in dem Sinne erzielt, daß etwa eine Corpus-luteum-Phase mit drüsiger Umwandlung der Schleimhaut eintrat. Die Wirkungen, die wir mit verlängerter und verstärkter Hormonzufuhr erzielten, ergaben die gleichen, häufig noch augenscheinlichere Veränderungen wie beim infantilen Tier. Es wurden Mengen von 20×25 M. E. und mehr injiziert. Wieder fanden wir eine hyperproliferierte Schleimhaut, mit starker Kerndrängelung vor allem an den antimesometralen Falten und unter dem Oberflächenepithel. Auch hier zeigten wie beim infantilen Tier manche Schnitte Blutaustritte in das Gewebe und sogar in das Lumen. Es wurde aber ebenfalls in keinem Fall eine Umwandlung in das Stadium der Corpus-luteum-Phase gesehen. Dem Absetzen der Hormongaben folgte ebenso rasch wie beim infantilen Kaninchen eine innerhalb weniger Tage ablaufende, vollkommene Rückbildung des zuvor erzielten proliferativen Aufbaues.

Nach diesen Versuchen ist also anzunehmen, daß beim kastrierten reifen Tier die beschriebene Dosierung in steigenden Dosen von 10, 15, 15, 20, 20, 25 M. E. als physiologisch bezeichnet werden kann. Wir sahen im Verlauf unserer großen Untersuchungsreihen, daß 10 M. E. Follikelhormon als tägliche Mindestgabe den Uterus in einem guten Proliferationszustand erhalten. Dabei ist dann die Muskulatur leidlich gut turgoresziert und durchblutet. Am normalen reifen weiblichen Kaninchen muß also eine Mindestproduktion von 10 M. E. Follikelhormon täglich in den Ovarien angenommen werden, wenn anders der Uterus in einem guten Funktionszustand erhalten werden soll. Diese tägliche Produktion von mindestens 10 M. E. muß also als die notwendige normale Basis angesehen werden. Soll es zur Vollfunktion der Schleimhaut kommen (entsprechend dem Höhepunkt der Proliferation = Oestrus), so bedarf es der steigenden

Mehrproduktion von Follikelhormon, wie unsere tastenden Versuche zeigten. Diese Mehrproduktion ist beim normalen Tier als durch die jeweilig zur Vollreife kommenden Follikel bedingt anzunehmen. Mit anderen Worten: I. Im Moment der Ruhe werden die Ovarien des Kaninchens 10 M. E. Follikelhormon mindestens täglich produzieren. II. Der Prozeß der Follikelausreifung in den Ovarien bedingt eine Mehrproduktion von Follikelhormon, die am Tage des Oestrus, d. h. der höchsten Proliferation in der Uterusschleimhaut, die tägliche Follikelhormonproduktion des Ovars noch übersteigt.

Wir können unsere Ausführungen nicht schließen, ohne noch einmal kurz auf die beschriebenen Veränderungen nach Ueberdosierung mit Follikelhormon zurückzukommen. Die in dieser Arbeit als Resultate vieler Versuche zur Erzielung möglichst physiologischer Proliferationszustände der Muskulatur und Schleimhaut am Uterus des Kaninchens angegebenen Dosierungen mit Follikelhormon müssen wir als physiologische Dosierungen bezeichnen. Wir sahen, daß es darüber hinaus pathologische Zustandsbilder bei pathologischer Dosierung des Hormons geben kann. Die pathologischen Zustandsbilder nach verlängerter Ueberdosierung erinnern unwillkürlich, wie schon gesagt, an das Krankheitsbild der glandulären Hyperplasie beim Menschen (R. Schröder). Wir finden bei dieser Endometriumshyperproliferation außer Störungen in der Schleimhaut häufig einen großen, derben Uterus. Die Größe und derbe Konsistenz eines Uterus ist durch die Beschaffenheit seiner Muskulatur, d. h. seiner einzelnen Muskelelemente bedingt. Wenn man nun die Muskulatur des Uterus eines solchen mit Follikelhormon überbehandelten Tieres genauer betrachtet, so findet man, daß die Dicke eines solchen Uterus nicht nur nicht mehr zugenommen haben kann, sondern der Uterus kann unter Umständen dann sogar dünner sein. Im mikroskopischen Bild jedoch zeigt sich trotz dieses scheinbaren Widerspruchs, daß eine Zunahme der Muskelelemente der Uteruswand erfolgt ist. Es liegen aber die einzelnen Muskelzellen derartig dicht gedrängt, wie zusammengepreßt, nicht den geringsten Raum zwischen sich frei lassend, daß dadurch die festere, härtere Konsistenz des Muskelschlauches bedingt ist. Von der Schleimhaut wurde schon gesagt, daß sie in „Unordnung" gerät, daß es in ihr zu Blutungen kommen kann und sie sogar schließlich wie geschrumpft erscheint. Die histologische Betrachtung dieser Zustandsbilder von Muskulatur und Schleimhaut erklärt also die bei rein makroskopischer Betrachtung unter Umständen anfangs entstehenden scheinbaren Widersprüche hinsichtlich Uterusgröße und zugeführter Follikelhormonmenge.

Die Untersuchungen zeigen — vergleicht man sie mit Ergebnissen an anderen Säugetieren —, daß jede Tierart im Ablauf der physiologischen Proliferationsphase innerhalb des Genitalschlauches ganz bestimmter Follikelhormonmengen bedarf, daß also die Follikelhormonproduktion in den Ovarien der einzelnen Tierarten auf ganz bestimmte Weise vor sich gehen muß. Will man physiologische Grundlagen an einer bestimmten Tierart zur Weiterforschung ver-

wenden und auf ihnen also aufbauen, so müssen die physiologischen Bedingungen bei dieser Tierart zunächst genau erforscht sein. Das war bisher weder für das infantile noch das reife Kaninchen hinsichtlich der Proliferations- oder Follikelhormonphase geschehen. Diese Grundlagen zu erhalten war der Zweck der Arbeit. —

Zusammenfassung.

I. Es sollte experimentell erforscht werden, wie am infantilen und kastrierten reifen Kaninchen eine physiologische Proliferation des Genitalschlauches aufzubauen ist.

II. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß das Follikelhormon ein reines Proliferationshormon ist und auch in der verschiedensten Dosierung kein Sekretionsstadium hervorruft. Sollten physiologische Zustandsbilder erreicht werden, so war eine ganz bestimmte Dosierung erforderlich.

a) Die besten Resultate, um den infantilen Kaninchenuterus in ein Funktionsstadium gleich dem der ersten Follikelreife (Brunst) zu bringen, wurden mit 10 M. E. täglich, und zwar 8 Tage lang injiziert (im ganzen also 80 M. E.), erzielt.

b) Als geeignetste Dosis, um den Genitalschlauch des kastrierten reifen Kaninchens in ein Zustandsbild gleich dem bei Anwesenheit reifer Follikel im Ovarium zu bringen, wurde eine Gesamtgabe von 105 M. E. Follikelhormon festgestellt, und zwar wenn die Injektionen täglich an sechs aufeinanderfolgenden Tagen mit je 10, 15, 15, 20, 20, 25 M. E. gemacht wurden.

III. Wurde die Follikelhormonzufuhr plötzlich abgebrochen, so erfolgte gleichzeitig die sofortige Rückbildung des Aufbauprozesses innerhalb weniger Tage.

IV. Die gefundenen, für den Proliferationsaufbau nötigen Dosen müssen als physiologisch bezeichnet werden. Bei pathologischer Ueberdosierung ergaben sich der glandulären Hyperplasie beim Menschen vergleichbare, pathologische Zustandsbilder im Uterus und in der Schleimhaut.

Die Reproduktion der erzielten Uterusveränderungen zeigen die Arbeiten C. Claubergs im Centralbl. f. Gynäkologie 1930 Nr. 44 und 1931 Nr. 8. Mit Genehmigung des Autors sei hier auf sie verwiesen. —

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. R. Schröder für die Ueberlassung des hochinteressanten Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen. Mein Dank gilt weiter vor allem Herrn Dr. C. Clauberg, der mir mit Rat und Tat stets hilfsbereit zur Seite stand.

Literaturverzeichnis.

Ch. Champy und Th. Keller, Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. Arch. de Morph. 1928, H. 27.

C. Clauberg, Das Hormon des Corpus luteum. Zentrbl. f. Gyn. 1930, Nr. 1.

C. Clauberg, Experimentelle Untersuchungen zur Frage eines Mäusetestes für das Hormon des Corpus luteum. Zentralbl. f. Gyn. 1930, Nr. 19.

George W. Corner and Williard M. Allen, Physiology of the Corpus luteum. Americ. Journ. Physiol. 86 (1928); 88 (1929).

G. Cotte et G. Pallot, A propos des hormones ovariennes: Influence du corps jaune sur le cycle oestréen. C. r. Soc. Biol. Paris, 1928, Nr. 19.

Fritz Drahn, Der weibliche Geschlechtsapparat von Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus. Halban-Seitz, Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes.

Fellner, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten aus der Plazenta und den weiblichen Sexualorganen auf das Genitale. Arch. f. Gyn. 100 (1913).

L. Fraenkel, Neue Experimente zur Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. 91/1910.

E. Herrmann, Ueber eine wirksame Substanz im Eierstock und in der Plazenta. Monatsschr. f. Geburtsh. 41 (1915).

Frederic L. Hisaw, Experimental relation of the pelvic ligaments of the guinea pig. Physiologic Zool. 2 (1929).

Frederic L. Hisaw, R. K. Meyer and G. K. Weichert, Inhibition of ovulation and associated histological Changes. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25 (1928).

E. Laqueur und S. E. de Jongh, Zur Wirkung des weiblichen Sexualhormons Menformon, im besonderen auf die Mamma, zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Dosierungen von biologisch wirksamen Präparaten. Monatsschr. f. Geburtsh. 80 (1928).

E. Laqueur, Eva Borchardt und S. E. de Jongh, Ueber weibliches (Sexual-) Hormon, im besonderen das Menformon. VIII. Mitt.: Menformon als formativer Reiz. Arch. Entw. Mechan. 112 (1927).

E. Laqueur und S. E. de Jongh, Menformon, Brustdrüse usw. IX. Mitt. Dtsch. Med. Wochenschr. 1928 Nr. 12; I.—V. und VII. Mitt. Deutsch. Med. Wochenschr. 1925 Nr. 41; 1926 Nr. 1/2, 32 und 34; 1927 Nr. 21 und 38; VI. Mitt. Klin. Wochenschr. 1927 Nr. 39; Dtsch. Med. Wochenschr. 1926 30/32.

Leo Loeb and W. B. Kountz, The effekt of injection of Follicular Extract on the Sex Organs in the Guinea pig and the interaction between the Follicular Substances and Substances given off by the Corpus luteum. Amer. Journ. Physiol. 84 (1928).

David J. Macht, Arthur Stickel and Daniel Seckinger, Effect of lutein injections in oestrus cycle of the guinea pig. Americ. Journ. Physiol. 1928 Nr. 2.

R. Schröder und F. Goerbig, Ueber Substanzen, die das Genitale wirksam zum Wachstum anregen. J. Geburtsh. 83 (1921).

R. Schröder, Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes und seine Störungen. Veit-Stoeckel, Handb. d. Geburtshilfe. München, J. F. Bergmann 1928.

B. Zondek und G. Aschheim, Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. Arch. Gynäk. 127 (1926).

Zondek, Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarium. Arch. Gynäk. 130 (1927). — Folliculin. Klin. Wochenschr. 1929 u. frühere Arbeiten.

Lebenslauf.

Als Sohn des Sanitätsrat Dr. Heinrich Wimhöfer und seiner Frau Elisabeth geb. Friederich wurde ich am 21. März 1908 zu Menden i/Westf. geboren. Nach dreijährigem Volksschulbesuch kam ich 1917 auf das Realgymnasium meiner Heimatstadt, das ich bis zum Abitur 1926 besuchte. Die ersten drei vorklinischen Semester verbrachte ich in München. Im 4. Semester studierte ich in Rostock und bestand dort am 14. März 1928 das Physikum. Im 5. Semester war ich in Wien, im 6. wiederum in München immatrikuliert. Die letzten vier klinischen Semester verbrachte ich in Kiel und gedenke mich hier im Frühjahr 1931 dem medizinischen Staatsexamen zu unterziehen.